Münster i/W. 1934. No 147 Med Diss

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Münster.
Direktor: Geh. Med.-Rat Professor Dr. P. Krause.

Beiträge zur perniciösen Anaemie mit besonderer Berücksichtigung der Lebertherapie.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster.

Vorgelegt von

Ernst Lepper

aus Werne a. d. Lippe.

1934

Buch- und Kunstdruckerei A. Theben, Gladbeck i. W., Hochstraße 5.

Dekan: Prof. Dr. Esch.

Referent: Geh. Rat Prof. Dr. P. Krause.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Es ist mir die Aufgabe gestellt worden, eine zusammenfassende Darstellung über die Krankheitsfälle von perniciöser Anaemie zu geben, die seit dem Bestehen der medizinischen Universitätsklinik in ihr zur Beobachtung und Behandlung gelangten. Ich entledige mich dieser Aufgabe, indem ich zunächst eine kurze Uebersicht über den Stand der Forschung und die bei der perniciösen Anaemie vorkommenden Symptome gebe, dann auf die bei unseren Kranken festgestellten Symptome eingehe und zuletzt ausführlicher über die Art und den Erfolg der Lebertherapie berichte.

Ueber die Genese der Perniciosa sind mehrere Theorien aufgestellt worden. Naegeli nahm mit Ehrlich und Cohnheim eine primäre Erkrankung des haematopoetischen Systems an. Seyderhelm denkt an eine toxische Schädigung des Knochenmarkes. Schittenhelm verficht die Konstitutionsgenese. Einige andere denken an einen spezifischen Erreger oder auch an endokrine Störungen. Minot und Murphy halten die perniciöse Anaemie für eine Avitaminose, die sie durch das Fehlen eines wichtigen Nährstoffes in der Leber erklären. Diese noch nicht gefundene spezifische Substanz soll für die Bildung der Erythrocyten im Knochenmark unentbehrlich sein. Fehlt sie, dann entwickelt sich eine Insuffizienz des Knochenmarkes und eine Umstellung im Sinne der Megaloblastenbildung. Diese Theorie hat m. E. das gegen sich, daß sie uns nicht die gesteigerte Haemolyse, die Schädigung des Rückenmarkes und anderes erklärt. In letzter Zeit ist man mehr zu der Ansicht gekommen, daß im Blute ein Toxin kreise, welches sowohl für die Störung der Haematopoese als auch für die neurologischen Noxen verantwortlich zu machen sei. Ueber die Herkunft und Natur dieses Toxins ist noch nichts näheres bekannt.

Die Aetiologie der echten perniciösen Anaemie (p. A.), wie sie zuerst von Biermer beschrieben und dann in ihren Symptomen von Ehrlich vervollständigt wurde, ist unbekannt. Immerhin aber gibt es Krankheiten, die eine p. A. hervorrufen können, nach deren Ausheilung aber die Perniciosasymptome ebenfalls wieder verschwinden. Einzelne sind allerdings in der Literatur beschrieben worden, in denen auch noch nach Jahren ein Rezidiv auftrat, obschon die ursächliche

Krankheit ausgeheilt war. Das brachte Schaumann auf die Konstitutionstheorie, in der er darlegte, daß es Individuen gibt, die ihrer Konstitution nach zur p. A. neigen und nur des Anlasses bedürfen, um sie bei ihnen auszulösen. Zur Unterstützung dieser Auffassung gab Schaumann an, daß er in 24 Familien Heridität festgestellt habe. Naegeli glaubt fast 8% familiäre Belastung ausrechnen zu können. Die häufigsten, bekannten aetiologischen Faktoren dieser Art stellen der Bothriocephalus latus und Ankylostomum duodenale dar, während die Taenien (Taenia saginata und solium) sowie andere Darmparasiten (trichocephalus dispar) nur vereinzelt in aetiologischen Zusammenhang damit gebracht werden. Die tertiäre Lues und die Gravidität vermögen ebenfalls p. A. hervorzurufen. Umstritten sind als auslösendes Moment die chronische Bleiintoxikation und das Carcinom.

Befallen wird am häufigsten das Alter zwischen 30 und 50 Jahren, während die p. A. bei Kindern und Greisen nur selten beobachtet wird. Ebenso erkrankten Frauen häufiger als Männer, ohne daß wir eine Ursache anzugeben wüßten.

Die subjektiven Symptome sind im Allgemeinen die gleichen wie bei jeder anderen Anaemie. Die Kranken fühlen sich dauernd müde. Sie verlieren den Appetit, haben unter Verdauungsstörungen und Uebelkeit zu leiden, klagen über schlechten Schlaf, Ohrensausen, Schwindelanfälle und Kopfschmerzen und bekommen schon bei geringen Anstrengungen Herzklopfen und Atemnot. Von großer Wichtigkeit als Frühsymptom ist das sehr häufig auftretende Gefühl von Wund- und Taubsein an der Zungenspitze.

Objektiv fällt dem Beobachter das eigentümliche, strohgelbe Kolorit der Haut auf, häufig verbunden mit Gedunsenheit des Gesichtes und einer subikterischen Verfärbung der Skleren. Die blasse Haut ist meist trocken und glanzlos. Im Gesicht, an Füßen und Unterschenkeln und zuweilen auch an den Händen finden sich Oedeme. In der Schleimhaut des Mundes und auch in der äußeren Haut sind Petechien zu sehen. Die Haare sind spröde und trocken und fallen aus, die Nägel dick, glanzlos und brüchig. In der Haut findet man bisweilen noch abnorme Pigmentationen wie bei Addisonscher Krankheit. Der allgemeine Ernährungszustand ist trotz stärkster Anaemie zumeist ein guter, nur selten sind die Kranken kachektisch.

Im Augenhintergrund findet man häufig ausgedehnte Haemorrhagien in der Retina als Zeichen einer haemorrhagischen Diathese. An den Lungen beobachtet man Lungenoedem und Pleuratranssudate, zuweilen auch Tuberkulose. Das Herz ist häufig dilatiert. Die Aktion ist beschleunigt. Über der Spitze auskultiert man sehr häufig ein systolisches Geräusch, seltener ein diastolisches, ohne daß eine orga-

nische Veränderung vorliegt. Der 2. Pulmonalton ist zuweilen verstärkt. Ueber der Jugularis kann man oft Nonnensausen hören. Der Blutruck ist zumeist erniedrigt, der Puls beschleunigt und klein. Die Leber ist zuweilen vergrößert, dagegen findet sich selten eine vergrößerte Milz. Die Schleimhaut der Zunge ist glatt und atrophisch, hin und wieder mit Bläschen besetzt (Hunter'sche Glossitis). Die Zähne sind zumeist schlecht und fallen aus. Als Zeichen einer Magenschleimhautatrophie fehlt im Magensaft die freie Salzsäure und das Pepsin (Achylia gastrica). Der Magen selbst zeigt eine gesteigerte Motilität, verbunden mit beschleunigter Entleerung. Im Duodenum und auch im Magen findet sich ein abnormer Gehalt an Bakterien, besonders Bakterium coli. Darmstörungen kommen in Form von Obstipation oder auch Diarrhöen vor. Im Urin findet man regelmäßig vermehrtes Urobilinogen. An den langen Röhrenknochen und besonders am Sternum bestehen Druck- und Klopfempfindlichkeit. Der Grundumsatz ist erhöht. Die Störungen von seiten des Nervensystems äußern sich zumeist in Paraesthesien an den Extremitäten, daneben kommen auch Algesien oder Analgesien an den unteren Extremitäten vor, dann Paresen der Extremitäten und des Gesichtes. Nach neueren Untersuchungen ist vielfach auch die Tiefensensibilität gestört. Oft fehlen die Patellarreflexe. Es kann hochgradige Ataxie mit breitbeinigem Gang bestehen, so daß man an eine Tabes dorsalis denkt. Lichtheim war der Erste, welcher die Nervensymptome bei der p. A. klar erkannte, die auf anatomische Veränderungen im Rückenmark, besonders in den Hinterhörnern und den austretenden Nervenästen, zurückzuführen sind. Psychisch findet man häufig Apathie, seltener erhöhte Reizbarkeit. In schweren Fällen kommen sogar Halluzinationen, Delirien und schließlich Coma vor.

Die wichtigsten Symptome für die Erkennung der p. A. bietet uns das Blut. Im Gegensatz zu anderen Anaemien ist hier die Zahl der Erythrocyten stärker herabgesetzt als der Haemoglobingehalt des Blutes, d. h. der Färbeindex ist größer als 1. Daneben besteht eine Leukopenie mit relativer Lymphocytose und eine Thrombopenie. Im Blutausstrich findet man: Poikilocytose, Anisocytose, Polychromasie, Megalocyten, Megaloblasten, Normoblasten und basophil punktierte Erythrocyten. Im Remissionsstadium treten, häufig massenhaft, die vital granulierten Erythrocyten, die sogenannten Reticulocyten, auf. Von der Megalocytose sagt Naegeli, daß sie immer entscheidender als das Kardinalsymptom der Perniciosa heraustritt. Dabei „müssen es aber richtige Megalocyten, nicht Makrocyten sein, und oft müssen sie ovale Form aufweisen". Das Blutkörperchenvolumen ist gegenüber dem Plasmavolumen herabgesetzt, das Volumen des einzelnen

Erythrocyten dagegen beträchtlich erhöht. Der Bilirubingehalt des Blutes ist vermehrt. Das Serum bekommt dadurch eine goldgelbe Farbe. Die Gerinnung ist verzögert und die Gesamtblutmenge herabgesetzt. Die Uebersegmentation der Neutrophilen sieht Naegeli als konstant erwiesen an. Er betont jedoch, daß außer dieser keine pathologische Veränderung an Kern, Protoplasma und Granulation der Neutrophilen vorkommen darf.

In der medizinischen Universitätsklinik kamen nun bis zum 1. 1. 1932 81 Kranke mit p. A. zur Beobachtung, davon 57 Männer und 24 Frauen. Die folgende Tabelle gibt eine Uebersicht über das Auftreten der Krankheit nach Alter und Geschlecht:

Alter	Zahl	Männer	Frauen
20—30	6	6	—
30—40	11	5	6
40—50	26	22	4
50—60	31	20	11
60—70	6	4	2
70	1	—	1
zusammen	81	57	24

Aus dieser Tabelle ersieht man, daß das 5. und 6. Lebensdezennium mit 57 Kranken den Hauptanteil stellt, während nach unten und oben die Zahl jäh abfällt. Entgegen sonstigen Statistiken muß hier aber festgestellt werden, daß das männliche Geschlecht mit 57 Erkrankungen das weibliche mehr als das Doppelte übertrifft.

Ihrer geographischen Herkunft nach verteilen sich die Kranken auf das ganze Münsterland gleichmäßig. Einige Kranke kamen auch aus dem Sauerlande, so daß eine besondere Bevorzugung des Flachlandes bzw. der gebirgigen Gegend nicht zu erkennen ist.

Aetiologisch lag bei 1 Kranken Lues mit positiver Wassermannscher Reaktion vor. Bei 5 Kranken war die Meinicke-Trübungsreaktion positiv, während die Wassermann'sche Reaktion negativ blieb. Bei je 2 Kranken wurden im Stuhl Eier von Trichocephalus dispar bzw. Ascaris lumbricoides und bei 1 Kranken Trichocephalus dispar und Ascaris lumbricoides gefunden. Bei je einem Beobachtungsfall lag eine chronische Bleivergiftung, ein Magencarcinom, eine

Gastroenteritis Gaertner und eine Gravidität vor. Bei 66 Kranken ist die Ursache unbekannt geblieben.

Subjektiv gaben die Kranken im Allgemeinen leichte Ermüdbarkeit und Abgeschlagenheit an, ferner Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Schwindelanfälle, Ohrensausen, Herzklopfen und Atemnot. In der Anamnese von 26 Kranken = 32% findet sich eine Angabe über Brennen an der Zungenspitze, das bei einigen schon eineinhalb Jahre vor der Aufnahme bestand.

Objektiv wurden bei 6 Kranken retinale Blutungen festgestellt. An den Lungen wurden abgesehen von einem leichten Katarrh in den abhängigen Partien und verschärftem und verlängertem Exspirium bei einzelnen nichts Besonderes gefunden. Am Herzen wurde bei 28 Kranken ein systolisches Geräusch auskultiert. Bei 13 Kranken wurde eine Dilatation gefunden. 28 Kranke hatten einen erniedrigten Blutdruck, teilweise bis 80 mm Hg. Maximaldruck. Die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit war bei 54 Kranken erhöht. Bei einem Kranken betrug sie 150/180 mm nach Westergreen bei einem Hgb-gehalt von 15% und 630 000 Erythrocyten im ccm. Bei je 17 Kranken waren die Leber und die Milz vergrößert, die zum Teil derbe Konsistenz und Druckempfindlichkeit zeigten. Im Urin war bei 34 Kranken das Urobilinogen vermehrt. Eine Druckempfindlichkeit der langen Röhrenknochen bzw. des Sternum hat sich bei keinem Kranken nachweisen lassen. Bei 37 Kranken lag eine Atrophie der Zungenschleimhaut bzw. Hunter'sche Glossitis vor. Einzelne hatten auch eine Gingivitis. Im Magensaft fehlte bei 72 Kranken = 88,9% freie Salzsäure; 4 Kranke hatten einen positiven Befund, und bei 5 Kranken war eine Magenausheberung nicht möglich. Bei 48 Kranken war auch das Pepsin negativ, so daß bei 59,2% eine Achylia gastrica vorlag. 29 Kranke zeigten Symptome von Seiten des Nervensystems. Es wurden gefunden: Paraesthesien in Händen und Füßen, Oberflächen- wie Tiefensensibilitätsstörungen, Fehlen der Patellar-, Achillessehnen- und Bauchdeckenreflexe, positiver Babinski, Oppenheim und Gordon, Fuß- und Patellarklonus, Spasmen mit Krampfgefühl in den Unterschenkeln und Ataxie sowie positiver Romberg.

Die Forderung, die Naegeli bezüglich des Färbeindexes und der Megalocytose an den Blutbefund stellt, wurde nicht in allen Fällen erfüllt. Der Färbeindex war bei nur 76 Kranken = 93,8% größer als 1. Das liegt nun zum Teil daran, daß die Kranken vor der Aufnahme in die Klinik mit Leberpräparaten behandelt waren. Dies war bei 3 Patienten der Fall. Bei den zwei noch übrigbleibenden handelte es sich um Kranke, die zur Beobachtung in der Klinik waren, die also nur einige Tage dort verweilten und bei denen nur eine einmalige

Untersuchung stattfand. Im übrigen sprach der sonstige Befund durchaus für eine p. A. Dasselbe kann auch bezüglich der Megalocytose gesagt werden, die sich bei nur 55 Kranken = 67,9% fand. Eine Leukopenie wurde ebenfalls bei 55 Kranken festgestellt, eine Lymphocytose bei 69 = 85,1%. Bei 20 von 25 Kranken war der Bilirubingehalt des Blutes vermehrt. Entgegen der Meinung von Naegeli, daß die Gerinnungszeit anscheinend stets normal sei, muß hier festgestellt werden, daß sie in allen Fällen, in denen der Versuch angestellt wurde, verzögert war, in einem Falle bis 11 Minuten. Ueber die Blutungszeit läßt sich nichts Bestimmtes sagen. Sie war in dem einen Falle verlängert, in dem anderen normal, trotzdem der sonstige Blutbefund in beiden Fällen derselbe war. Das Blutkörperchenvolumen war gegenüber dem Plasmavolumen in allen Fällen herabgesetzt, und zwar um so mehr, je stärker die Erythrocytenzahl reduziert war. Der Cholesteringehalt des Blutes stieg und fiel nach einer mündlichen Mitteilung von Herrn Oberarzt Gantenberg ebenfalls mit der Erythrocytenzahl.

Die Therapie der p. A. hat im Laufe der Jahre manche Umwandlung erfahren. Von der chirurgischen Einführung der Milzexstirpation, der Entmarkung der Tibia nach Walterhöfer und Schramm, der Anlegung eines Anus praeternaturalis zur Entgiftung des Colon über die Desinfektion des Magen-Darmtraktus durch Transduodenalspülungen, Verabreichung von Tierkohle zur Adsorption und Magen und Darmspülungen verbunden mit Diättherapie, die Coliautovaccinetherapie, die Behandlung mit Milz- und Knochenmarkspräparaten bis zur Bluttransfusion und medikamentösen Behandlung mit Arsen haben sich nur die beiden zuletzt erwähnten bis auf den heutigen Tag erhalten. Daneben wurde bis in die neuere Zeit noch die Bestrahlung der langen Röhrenknochen mit kleinen Dosen Röntgenstrahlen geübt. P. Krause, der an vielen Fällen die Wirkung dieser Bestrahlung studiert hat, mahnte jedoch schon vor langem zur größten Vorsicht, da wiederholt das Krankheitsbild verschlimmert wurde. Er fordert bei der Durchführung der Röntgentherapie strengste Kontrolle des Allgemeinbefindens und des Blutbildes. Die Bluttransfusion wenden wir heute nur noch in den sehr vorgeschrittenen Fällen an. Hier können wir sie aber auch nicht entbehren. Es sind aus der ersten Zeit der Einführung des injizierbaren Leberextraktes zwar Mitteilungen vorhanden, wonach bei einer Erythrocytenzahl unter 1 Million und sehr schlechtem Allgemeinzustand ohne Bluttransfusion nur durch Leberinjektionen frappante Erfolge erzielt worden sind. Es handelt sich hier aber immer nur um Einzelfälle. In unserer Klinik machen wir regelmäßig bei den desolaten Fällen eine Transfusion und haben damit sehr gute

Erfolge gehabt. Außer der Bluttransfusion können wir auch die Arsenmedikation nicht entbehren. Es sind Beobachtungen in der Literatur beschrieben worden, die erst auf eine kombinierte Arsen-Lebertherapie anschlugen. Auch dieses können wir aus eigener Erfahrung nur bestätigen.

Von den beiden Amerikanern Minot und Murphy wurde die Leberdiät in die Behandlung der p. A. eingeführt. Sie gingen von den Versuchen von Whipple aus, der durch Leberverfütterung in großen Mengen bei Hunden mit sekundären Anaemien eine rasche Regeneration des Blutes feststellte. Sie haben darauf zahlreiche Versuche in der Behandlung der Anaemien vorgenommen, haben aber nur bei der p. A. Erfolge mit der Leberdiät gehabt, während sie bei fast allen anderen Anaemien einen Versager feststellen mußten. Die Mitteilungen von Minot und Murphy über ihre glänzenden Erfolge sind seitdem von vielen Autoren bestätigt worden. Man muß sich aber darüber klar sein, daß durch die Leberbehandlung keine dauernde Heilung der p. A. erreicht wird, ebenso wenig, wie durch Insulin der Diabetes mellitus zur Heilung gelangt. Hat man auch eine noch so schnelle und glänzende Heilung bis zum vollkommen normalen Blutbilde erreicht, nach Aussetzen der Leberbehandlung tritt ebenso schnell wieder ein Rezidiv auf. Daher ist es erforderlich, daß die Kranken dauernd Leber zu sich nehmen, und daß von Zeit zu Zeit eine Kontrolle des Blutbefundes stattfindet. Ferner wird es auch nicht zu umgehen sein, daß die Kranken von Zeit zu Zeit sich in klinische Behandlung begeben, da sie zu Hause nicht so viel Leber aufnehmen können wie zur Erhaltung eines normalen Blutbefundes erforderlich ist. Ob es nun überhaupt möglich ist, durch Leberdiät der Krankheit den Perniciosacharakter zu nehmen, kann heute nach fünfjähriger Einführung der Leberdiät in die Behandlung der p. A. noch nicht gesagt werden. Es steht aber fest, daß das bedrohte Leben der Kranken um viele Jahre verlängert werden kann, wenn einmal die Leberbehandlung bei ihnen anschlägt.

Seit ihrer Einführung hat die Leberbehandlung mehrere Umwandlungen erfahren. Nach den Veröffentlichungen von Minot und Murphy war zunächst die Verabreichung von Leber üblich, und zwar hat es sich herausgestellt, daß Frischleber die beste Wirkung hat. Es sind hiervon ca. 250 bis 300 g pro die erforderlich, eine Verabreichung, die bei dem oft vorhandenen Widerwillen der Kranken gegen die Leber auf große Schwierigkeiten stieß und auch dem, der sonst gerne Leber ißt, bald zuwider werden muß. Ueberlegungen ließen die Vermutung aufkommen, daß Extraktivstoffe aus der Leber dieselbe Wirkung haben müßten wie die Leber selbst. Die chemische

Industrie ist dann bald dazu übergegangen, diese Extrakte herzustellen, und man hat damit einen vollen Erfolg erzielt. Aber auch die Einnahme der Extraktivstoffe stieß, besonders bei den vorgeschrittenen Fällen, die in völliger Bewußtlosigkeit zur Behandlung kamen, auf Schwierigkeiten. Da war es nun Gänßlen, der im Jahre 1930 auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft der inneren Medizin in Wiesbaden die Mitteilung machte, daß es ihm gelungen sei, ein injizierbares Leberextrakt herzustellen und damit verblüffende Erfolge zu erzielen. Diese Mitteilung hat sich in vielen Fällen bestätigt, aber nicht in allen. Wir wissen vielmehr, daß wir in vielen Fällen die Frischleber und auch die per os zuführbaren Extraktivstoffe zur Erreichung einer vollständigen Remission nicht entbehren können. Diese Tatsache und auch die, daß viele Kranke nach ihrer Entlassung aus der Klinik zu Hause auf die käufliche Leber angewiesen sind, veranlassen mich, die verschiedenen Zubereitungsarten der Leber anzugeben, wie sie in der medizinischen Universitätsklinik ausgearbeitet worden sind:

1.) **Lebersuppe:** Bestandteile (4 Personen): 125 g Leber, 2 Eßlöffel Mehl, 1 Eßlöffel Butter, 1 Weißbrötchen, 2 Liter Fleischbrühe, Salz, Pfeffer und 1—2 Eigelb. — Angebratene Leberscheiben und kleine in Butter geröstete Brotwürfel werden im Mörser gestoßen und mit zwei Liter Fleischbrühe eine halbe Stunde lang gekocht, durchs Sieb gestrichen und nochmals aufgekocht. Zuletzt setzt man noch Salz, Pfeffer und 1—2 Eigelb dazu.

2.) **Gebratene Leber:** Bestandteile: Eine Leber, 1 Ei, 4 Eßlöffel Mehl, 4 Eßlöffel geriebenes Weißbrot, 1 Lorbeerblatt, 1 Prise Pfeffer, 1 Zwiebel, Milch oder Buttermilch, 250 g Butter, Maggi's Würze. — Frische Leber wird in zwei fingerdicken Stücken in Mehl gewendet und wie Schnitzel paniert, dann in kochender Butter angebraten, Lorbeerblatt, Pfeffer und etwas Zwiebel dazu getan, dann Milch bis zu halber Höhe der Stücke dazugegossen und eine halbe Stunde auf gelindem Feuer zugedeckt geschmort. Zum Satz gießt man Buttermilch, verdickt mit Mondamin, schlägt's durchs Sieb und würzt mit Maggi.

3.) **Gedämpfte Leber:** Bestandteile (6 Personen): 1 kg Kalbsleber, 60 g Butter, 1 kleine Zwiebel, 10 g Salz, 1 Glas Weißwein, ein achtel Liter Kraftbrühe, ein achtel Liter saure Sahne, 1 Teel. Kartoffelmehl, 50 g Speck zum Spicken. — Gespickte Leber wird in einen Schmortopf getan, in dem vorher Butter heiß gemacht und eine in Würfel geschnittene Zwiebel hinzugetan war. Man streut Salz darüber, fügt den Weißwein und die Kraftbrühe hinzu und läßt eine halbe Stunde in zugedecktem Topf dämpfen. Zu der Tunke gibt man die saure

Sahne hinzu und verdickt mit einem halben Teelöffel angerührtem Kartoffelmehl.

4.) **Saure Leber:** Bestandteile (6 Personen): 1 kg Leber, ein achtel Liter Milch, ein halbes Liter Wasser oder Kraftbrühe, 1 Glas Weißwein, 2 Eßl. Essig, 60 g Butter, 1 kleine Zwiebel, 10 g Salz, 2 Eßl. Mehl, 1 Teel. Maggis Würze. — Leber 10 Minuten in lauwarme Milch gelegt, dann mit Salz bestreut. Die in Scheiben geschnittene Zwiebel wird in Butter hellgelb gedämpft und die Leber hineingelegt und einige Minuten von beiden Seiten gedämpft. Dann streut man das Mehl darüber, gibt Wasser und den Essig dazu und läßt das Ganze noch 10 Minuten schmoren. Die Tunke schmeckt man mit Wein, Essig und Maggi ab.

5.) **Ganze Leber im Netz gebraten:** Frische, stark gespickte Leber wird in einem gereinigten Kalbsnetze zugeschlagen und mit etwas Gewürz überstreut. Einige geschnittene Zwiebeln werden dann in 125 g Butter gelb gebraten, die Leber hineingelegt und später etwas Salz, 2 Tassen Bouillon und halb so viel Wein dazu getan. Dann die Leber langsam weich werden lassen. Beim Anrichten wird das Netz weggenommen. Zur Tunke gibt man noch Sahne und Semmelkrumen zum Binden.

6.) **Geklopfte Leber im Netz gebraten:** Fein gehackte, durch ein Sieb gerührte Leber vermischt man mit 125 g fein gehacktem Speck, 70 g Korinthen, 6 Eidottern, etwa 6 Löffeln voll gestoßenem Zwieback und Nelkenpfeffer und rührt zuletzt den Schaum der Eier leicht durch. Jetzt Butter in einer Pfanne zergehen lassen und das gereinigte Netz eines Kalbes hineinlegen, die Masse darauf legen und mit dem Netz zudecken, dann auf beiden Seiten ungefähr eine halbe Stunde braten lassen. Dazu folgende Sauce angerichtet: Eine fein gehackte Zwiebel, in Butter geschmort, wird mit 1 Löffel Mehl bräunlich gemacht, Bratenbrühe oder Brühwürfelbrühe, Muskat, Nelkenpfeffer, Zitronenscheiben und ein Glas Rotwein dazu gegeben und durchgekocht.

7.) **Leberragout mit Kräutern:** In reichlich Butter schwitzt man 4 Eßlöffel gehackte Kräuter: Schnittlauch, Thymian, Dragon, Petersilie und Schalotte, tut gesalzene Leberstreifen hinein und schmort sie weich. Dazu gibt man 4 Eßlöffel geriebenes Weißbrot, 2 Tassen Fleischbrühe und 1 Tasse Wein, kocht eben alles miteinander durch und richtet mit Kartoffelbrei an.

8.) **Kleine Abfälle der Leber als Frühstücksgericht:** In Würfel geschnittene und mit Salz und Pfeffer bestreute Leberreste wendet man in Mehl und schüttelt sie 5 Minuten mit einer zerschnittenen Zwiebel

in Butter. Man gibt etwas Wasser und eine Messerspitze Fleischextrakt zu, kocht das Gericht damit durch und richtet mit Röstkartoffeln an.

Neben diesen Gerichten sind in der Klinik noch Leberreis, Leberklöse und feine Leberwurst zur Verwendung gekommen. Die Angaben beruhen auf Erfahrungen der Diätküche der medizinischen Klinik und haben sich nach mehrfacher Modifikation der Herstellungsart als durchaus praktisch erwiesen.

Leberextrakte sind im Laufe der Jahre von den chemischen Fabriken des In- und Auslandes eine große Menge hergestellt worden. Von den Nordmarkwerken in Hamburg stammt das wohl am meisten verwendete Hepatrat. Es ist in vierfacher Form in den Handel gekommen: 1. Hepatratum liquidum, a) herb, b) süß, von dem 3mal täglich 1 Eßlöffel gegeben wird; 2. Hepatratum siccum in Glasröhrchen, täglich 1 Gläschen voll in Oblaten oder Wasser; 3. Hepatratbohnen, wovon 1 Bohne 20 g Frischleber entspricht; 4. Hepatratklysmalösung, wird in schweren Fällen und auch zur Unterstützung der oralen Verabreichung als Klysma gegeben. Von den Hoffmann-La Roche-Werken stammt das Heparglandol und von den Promantawerken das Hepatopson. Daneben gibt es noch mehrere weniger bekannte Präparate. Eine Einzeldosis aller dieser Präparate mit Ausnahme der Hepatratbohnen entspricht 100 g Leber.

Die injizierbaren Leberextrakte sind nach einer besonderen Methode enteiweißt. Sie werden intramuskulär gegeben, erzeugten aber häufig in der ersten Zeit ihres Bestehens schmerzhafte Infiltrate und leichte Temperatursteigerungen, wahrscheinlich eine Folge davon, daß sie noch geringe Mengen Eiweiß enthielten. Heute wird aber die Entweißung so vollständig vorgenommen, daß sich nur noch äußerst selten ein Infiltrat entwickelt und die Injektion fast ohne Schmerzen ausgeführt werden kann. Die gebräuchlichsten Präparate in Deutschland sind das Campolon von der I. G. Farbenindustrie und das Hepatopson pro injektione von den Promontawerken.

Ueber das wirksame Agens der Leber wissen wir noch nichts Genaues. Man nimmt allgemein an, daß es sich um einen hormonartigen Körper handelt. Jedoch ist die Annahme nicht berechtigt, daß die Leber ein Hormon für die Blutbildung ausscheidet, da ja die Leber bei fast allen anderen Anaemien versagt. Ebenso wenig können wir auch von einem Hormon der Leber speziell für die Blutbildung bei der p. A. sprechen, da der Erfolg auch bei Behandlung mit Magenschleimhautextrakten eintritt. Castle hat sogar Erfolge mit Extrakten aus Fleisch gehabt, das vorher im gesunden Magen verdaut war. Gemäß der toxischen Genese der p. A. denkt Schulten sich die Wir-

kung der Leber durch eine Bindung des krankheitsauslösenden Toxins. Im Anschluß daran soll die Regeneration des Blutes sich wie bei anderen Anaemien vollziehen. Gegen diese Annahme spricht die Tatsache, daß durch die Leber wohl eine weitgehende Remission des Blutbildes erreicht wird, gleichzeitig bestehende Rückenmarkssymptome nicht nur nicht eine Besserung erfahren, sondern sogar weiter fortschreiten konnte. Angaben über einen solchen Verlauf sind in der Literatur eine Menge vorhanden. Andere glauben, daß die Leber lediglich einen den Blutzerfall hemmenden Einfluß ausübe. Aber Naegeli glaubt schon seit langem nicht an eine Blutveränderung durch Haemolyse, sondern durch ungenügende Bildung von Erythrocyten im Knochenmark selbst. Neuerdings begründet Jedlicka in Prag die Ablehnung der Haemolyse als primäre Ursachen der Blutveränderungen damit, daß 1.) zu Beginn der Erkrankung kein haemolytisches Syndrom, wohl aber morphologische Veränderungen vorhanden seien; 2.) eine individuell verschieden starke Ausscheidung von Bilirubinderivaten im Stuhle festzustellen sei bei sonst fast gleichem haemolytischen und klinischen Krankheitsbild, und daß 3.) die Erythrocyten bei an p. A. erkrankten und gesunden Individuen gleich lange Lebensdauer hätten. Dieser letzteren Anschauung steht ein biologischer Versuch von Morawitz entgegen, der einem an p. A. Erkrankten mit der Blutgruppe A zu wiederholten Malen Normalblut von der Gruppe O transfundierte. Aus dem Wechsel der Erythrocyten des Patienten von Gruppe A zu Gruppe O schloß er, daß die Perniciosa-Erythrocyten schneller zu Grunde gehen als die transfundierten normalen. Der Grund hierfür müsse in dem physikalischen oder chemischen Aufbau der Erythrocyten liegen. Michaelis und Salomon stellten nun an Kaninchen fest, daß Organextrakte — besonders wirksam war Leber — eine atmungssteigernde Wirkung auf die Erythrocyten ausüben. Da diese Wirkung nun an das Erhaltensein der Struktur gebunden ist und Deutsch und Wagenfeld an Hand von Versuchen feststellen konnten, daß bei vorgeschrittenen Perniciosafällen eine Verringerung bzw. ein Fehlen der atmungssteigernden Extraktwirkung vorhanden ist, wäre die Annahme der Minderwertigkeit der Erythrocyten Perniciosakranker infolge einer Störung im Aufbau der Stromasubstanz berechtigt. Die Wirkung der Leber müßte man sich danach so vorstellen, daß durch sie dem haematopoetischen System ein Stoff zugeführt wird, durch den die Bildung normalwertiger Erythrocyten veranlaßt wird.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die von Minot und Murphy eingeführte Leberdiät das Beste darstellt, was je in die Therapie der p. A. aufgenommen worden ist. Aber die großen Hoffnungen, die 1926

und 1927 nach den ersten Mitteilungen über die glänzenden Erfolge bestanden haben, haben sich noch nicht vollständig erfüllt. Es gibt Fälle, die sich jeder Lebertherapie gegenüber refraktär verhalten. Sofort nach Bekanntwerden dieser Tatsache erließ Naegeli eine Rundfrage an 120 Autoren über die Erfolge der Lebertherapie bei p. A. Leider hat er aber nur von 13 Krankenhäusern zahlenmäßig brauchbare Angaben erhalten, darunter auch von unserer Klinik. Von 270 Kranken sind hiernach 236 mit Erfolg behandelt worden. Bei 15 Kranken stellte sich ein Erfolg bei kombinierter Leber-Arsen-Therapie ein, während bei 15 Kranken ein Mißerfolg zu verzeichnen ist. Naegeli hat dabei festgestellt, daß das Versagen sich nicht bei allen Fällen in gleicher Weise eingestellt hat. Er unterscheidet drei Hauptgruppen: 1.) Fälle, bei denen jegliche Therapie unwirksam ist; 2.) Fälle, bei denen eine Lebertherapie zunächst anschlug, dann aber versagte; 3.) Fälle, bei denen nur durch eine kombinierte Behandlung von Leber, Arsen und Transfusionen Erfolge zu verzeichnen sind. Von den in unserer Klinik nach Einführung der Lebertherapie behandelten Fällen sind nun 8 Kranke, bei denen jegliche Therapie vergeblich war. Vier davon sind ad exitum gekommen, und bei drei Kranken trat eine Verschlechterung des Blutbefundes ein. Dabei waren sie alle mindestens 14 Tage in Behandlung, ein Kranker sogar über 4 Monate. Dazu eine Krankengeschichte:

Fall 1: E. H., aufgen. 6. 2. 30- Lehrerin, 55 Jahre alt, klagt seit langem über Mattigkeit, Schwindel, Trockenheit im Munde, Brennen an der Zungenspitze, Appetitlosigkeit, Obstipation. Hat 4mal einen Ascaris erbrochen. Befund: Guter E.Z., blaßgelbliche Haut, schlechte Durchblutung der Schleimhäute; Augenhintergrund o.B.; Lungen o.B.; Herz: Töne unrein, leise; Puls schwach, beschleunigt; Leber und Milz o. B.; Zunge atrophisch; kariöse Zähne. Im Magensaft ein Salzsäuredefizit von — 10 und Fehlen des Pepsins. Von Seiten des Nervensystems kein krankhafter Befund. Im Urin Eiweiß positiv, Urobilinogen vermehrt. Blutbefund am 6. 2.: Erythrocyten 1,89 Millionen, Hgb. 38%, F. I. = etwas größer als 1, Leukocytenzahl 6500, davon Lymphocyten 31%. Im Blutausstrich: Anisocytose, Polychromasie, Normoblasten, Megaloblasten und Megalocyten. Blutkörperchensenkung nach Westergreen 50 mm. — Die Behandlung wurde sofort mit Hepatratum liquidum 3mal täglich 1 Eßlöffel begonnen. Am 12. 2. eine Bluttransfusion von 200 ccm. Blutbefund am 14. 2.: Erythrocyten 1,57 Mill., Hgb. 33%, F. I. = 1,1, Leukocyten 2600. Am 16. und 19. 4. bekam die Patientin je eine Eigenblutinjektion von 5 bzw. 10 ccm intramuskulär. Weiterhin erhielt die Kranke: vom 26. 3. bis 17. 4. Hepatopson 2—4 tgl., Leberdiät, 10mal 2 ccm Solarson-

injektionen; 24.—11. 5. Pill. Bland.; 28. 5.—2. 6. Stomopson 3mal tgl. 1 Teelöffel; 4. 6.—11. 6. Vigantol; vom 13. 6.—15. 6, Neißer'sche Arsenstoß mit 5 Pillen, 10 und 15 Pillen, ferner Acidol-Pepsin 3mal tgl. 1 Tabl. Demgegenüber folgender Blutbefund: **31. 3.:** Ery. 1,52 Mill., Hgb. 30 %, F. I. = 1,0. **16. 4.:** Ery. 1,15 Mill., Hgb. = 35 %, F. I. = 1,1. **16. 5.:** Ery. 1,44 Mill., Hgb. 40 %, F. I. = 1,42. **27. 5.:** Ery. 1,13, Hgb. 28 %, F. I. = 1,27. **5. 6.:** Ery. 920 000, Hgb. 22%, F. I. = 1,22. **16. 6.:** Ery. 820 000, Hgb. 20 %, F. I. = 1,2 Unter zunehmender Schwäche, Apathie, Bewußtlosigkeit und teigiger Schwellung der Unterschenkel tritt am 24. 6. der Exitus ein. Auszug aus dem Sektionsbefund: Tigerverfettung des Herzens, Haemosiderose der Leber, glatte Atrophie des Zungengrundes, anaemische Organe, rotes Knochenmark, Adipositas, 1 Spulwurm.

Bei 3 Kranken stellte sich auf Lebertherapie zunächst eine Besserung ein, dann aber fiel die Erythrocytenzahl wieder. Dazu folgende Krankengeschichte:

Fall 2: M. V., erste Aufnahme 3. 6. 1930, Metzger, 54 J. alt, Klagen über Mattigkeit, schlechten Appetit, Brennen an der Zungenspitze, seit einem viertel Jahre gelbliche Gesichtsfarbe. Befund: Stark reduzierter E. Z., gelbe, fahle Haut, schlechte Durchblutung der Schleimhäute, über der linken Lungenspitze Schallverkürzung und verschärftes Atg., Herztöne leise und unrein, Puls fadenförmig, Leber und Milz o. B., Zungenschleimhaut atrophisch, Gebiß schadhaft, Säurewerte im Magensaft — 5 / + 5, Pepsin positiv. Blutwerte: **3. 6.:** Erythrocyten 1,09 Mill., Hgb. 20 %, F. I. = 1,0. Leukocyten 3500, davon Lymphocyten 65%. Im Ausstrich: Anisocytose, Polychromasie, Megalocyten. Bis zum 13. 6. sanken die Blutwerte trotz Leberdiät auf: Erythr. 680 000, Hgb. 13 %. Ab 13. 6. bekam der Patient Hepatratum liquidum 3mal tgl. 1 Eßl. und am 18. 6. eine Bluttransfusion von 450 ccm. Danach am **20. 6.** folgender Blutbefund: Erythr. 1,17 Mill., Hgb. 25%. Unter weiterer Hepatrat-,Stomopson- und Arsenbehandlung stiegen die Hgb.-werte bis zum 10. 7. auf 41 %. Diese Werte hielten sich bis zur Entlassung am 16. 8. Am **3. 9.** wurde der Patient erneut aufgenommen mit folgendem Blutbefund: Erythr. 1,30 Mill., Hgb. 24 %, Leukoc. 2600, davon Lympoc. 42%; im Blutausstrich: Anisocytose, Polychromasie, Megalocyten. Trotz täglicher Campoloninjektionen und Verabreichung von Arsen erfolgte am **18. 9.** der Exitus bei folgendem Blutbefund: Erythroc. 1,0 Mill., Hgb. 15 %, F. I. 0,7, Leukocyten 1800, davon Lymphocyten 52 %.

Eine kombinierte Leber-, Arsen-, Transfusion-Behandlung brachte bei 8 Kranken vollen Erfolg. Als vierten Punkt möchte ich noch die Fälle hinzufügen, bei denen lediglich mit der Lebertherapie ein voller

Erfolg zu verzeichnen war. Das war bei 23 Kranken der Fall. Zur besseren Uebersicht füge ich die folgende Tabelle bei:

Erythrocytenzahl vor Behandlung	ohne Erfolg überhaupt	ohne Leber-erfolg	Erfolg mit kombinierter Behandl.	Erfolg mit Leber	Zahl der Behandelten
bis 1 Mill.	1	—	3	1	42
1—2 Mill.	5	1	4	10	
2—3 Mill.	1	1	1	9	
3—4 Mill.	1	—	—	2	
4—5 Mill.	—	1	—	1	
Exitus	4	—	—	—	

In dieser Tabelle habe ich die Kranken nicht angeführt, die moribund zur Aufnahme gelangten oder an einer interkurrenten Erkrankung zu Grunde gingen.

Mit injizierbaren Leberextrakten wurden in unserer Klinik 18 Patienten behandelt. In der ersten Zeit hatten die Präparate dieser Art in verschiedenen Lieferungen verschiedenartige Wirkung. Die Fa. Bayer, Leverkusen, stellte dann der Klinik ihr Präparat, damals Tygelin, jetzt Campolon genannt, zu Versuchszwecken zur Verfügung. Die intramuskulären Injektionen waren so gut wie schmerzlos; es bildete sich kein Infiltrat und nur selten trat eine leichte Temperatursteigerung ein. Seitdem verwenden wir wegen des guten Erfolges in der Hauptsache Campolon, daneben auch noch Hepatopson. Bei 2 Patienten trat trotz Campolon der Exitus ein, und 2 Patienten wurden ungebessert entlassen. 10 Kranke, bei denen ein voller Erfolg zu verzeichnen war, wurden nur mit Campolon bzw. Hepatopson behandelt, während bei 4 Kranken mit vollem Erfolg neben Campolon auch noch Stomopson und Leberdiät gegeben wurde. Dazu folgende Krankengeschichten:

G. L., Ehefrau, 36 J. alt, aufgen. 27. 7. 31, klagt seit April d. J. über allgemeine Mattigkeit und Herzklopfen. Anfang Juli stellte sich eine Gelbfärbung der Haut ein und Brechreiz. Menses immer regelmäßig, normaler Blutverlust. Befund: Sehr elender Allgemeinzustand, ausreichender E. Z., blaß gelbliche Verfärbung der Haut, schlechte Durchblutung der Schleimhäute, am Herzen unreine Töne, R.R. 135/80 mm Hg., Leber und Milz etwas vergrößert, im Urin Eiweiß positiv, Zucker negativ, Urobilinogen nicht vermehrt, Zungenschleimhaut atrophisch, Mageninhalt schlecht verdaut, mit dunklem

Blut vermischt, es besteht Achylia gastrica bei einem Säurewerte von — 12 / + 10, außerdem beiderseitiger Fußklonus. Blutbefund am 28. 7.: Erythr. 900 000, Hgb. 24%, F. I. 1,3, im Ausstrich Anisocytose, Poikilocytose, Megalocyten. Leukocyten 3200, davon Lymphocyten 26%, Eosinophile 6%. Die Behandlung bestand in täglicher Injektion von 2 ccm Campolon intramuskulär, außerdem wurden Acidol-Pepsin 3mal tgl. 1 Tabl. und vom 16. 8. bis 15. 9. tgl. 10 g Stomopson gegeben. Die Blutuntersuchungen ergaben: **10. 8.:** Erythr. 1,4 Mill., Hgb. 32%, F. I. 1,14; **22. 8.:** Erythr. 2,28 Mill., Hgb. 46%, F. I. 1,1; **3. 9.:** Erythr. 3,00 Mill., Hgb. 57%, F. I. 0,95, im Ausstrich noch Anisocytose und Poikilocytose, Leukocyten 4000, davon Lymphocyten 17%, Eosinophile 7%; **17. 9.:** Erythrocyten 3,9 Mill., Hgb. 58%, F. I. 0,8, im Ausstrich normale Erythrocyten, Leukocyten 5800, davon Lymphocyten 16%, Eosinophile 12%. Am 17. 9. erfolgte die Entlassung bei sehr guter Erholung der Patientin, jedoch sind die spinalen Symptome nicht abgeklungen. Bemerkenswert ist noch, daß sich unter der Campolonbehandlung eine leichte Eosinophilie von 12% entwickelte.

Fall 4: E. S., 40 J. alt, Zigarrenarbeiterin, Klagen über Atemnot und Herzklopfen bei geringer Anstrengung, leicht schwindelig und müde, mäßiger Appetit, Menses schon seit 4 Monaten ausgesetzt. Befund: Sehr guter E. Z., Adipositas, strohgelbe Verfärbung der Haut, blasse Schleimhäute, Augenhintergrund o. B., Lunge o. B., Herz: an Basis und Spitze systolisches Geräusch, röntgenologisch Hypertrophie nach links, Leber und Milz o. B., Säurewerte im Magensaft — 13 / + 14, Pepsin negativ, Nervensystem o. B., Blutbefund: Erythr. 1,88 Mill., Hgb. 40%, F. I. 1,1, Leukocyten 6000, davon Lymphocyten 36%, Eosinophile 0%, im Ausstrich Anisocytose, Poikilocytose, Megalocyten. — Vom 16. 4. bis 21. 5. bekam die Patientin 34 mal 2 ccm Campoloninjektionen, vom 22. 5. bis 19. 6. Hepatopson 29 mal 1 ccm. Die Blutuntersuchungen ergaben: **20. 4.:** Erythr. 1,61 Mill., Hgb. 35%, F. I. 1,09, Leukocyt. 8400, davon Lymphocyten 32%, Eosinoph. 1%; **27. 4.:** Erythroc. 2,02 Mill., Hgb. 39%, F. I. 0,9; **11. 5.:** Erythr. 3,32 Mill., Hgb. 56%, F. I. 0,83; **27. 5.:** Erythr. 3,65 Mill., Hgb. 62%, F. I. 0,86, Leukocyten 7600, davon Lymphoc. 37%, Eosinoph. 4%; **1. 6.: Erythr.** 4,02 Mill., Hgb. 64%, F. I. 0,8; **15. 6.:** Erythr 3,82 Mill., Hgb. 72%, F. I. 0,9; **20. 6.:** Erythroc. 4,08 Mill., Hgb. 75%, F. I. 0,9, Leukocyt. 8800, davon Lymphoc. 29%, Eosinoph. 1%, im Ausstrich normales Blutbild. Am 20. 6. wurde die Patientin mit sehr gutem Allgemeinbefinden und wiederaufgetretenen Menses entlassen.

Diesen Erfolgen gegenüber ist es interessant, einen Vergleich mit der Zeit vor der Einführung der Lebertherapie zu geben. Mit Arsen

wurden im ganzen — wieder ausgeschlossen die moribund eingelieferten — 19 Patienten behandelt. Bei 7 Kranken besserte sich das Blutbild und das Allgemeinbefinden mehr oder weniger gut, während bei 12 Kranken ein vollständiger Mißerfolg zu verzeichnen war. 6 Kranke erlagen ihrem Leiden. Tabellarisch würden die Vergleichszahlen in Prozenten ausgedrückt so aussehen:

Erfolg		Mißerfolg		Exitus	
vor Lebertherapie	bei Lebertherapie	vor Lebertherapie	bei Lebertherapie	vor Lebertherapie	bei Lebertherapie
36,9	73,8	63,1	26,2	31,5	9,5

Worauf das völlige Versagen der Lebertherapie in einzelnen Fällen zurückzuführen ist, entzieht sich unserer Kenntnis. Man könnte vielleicht daran denken, daß durch eine zu lange oder zu konzentrierte Einwirkung des im Blute kreisenden Toxins auf das Knochenmark dieses seine Funktionstüchtigkeit verloren hat. Wir haben in unserer Klinik erlebt, daß bei einer ersten Aufnahme eine relativ gute Remission von 1,1 Mill. Erythrocytenzahl auf 3,2 Mill. erreicht wurde, bei der zweiten Aufnahme 10 Monate später ein schweres Rezidiv eingetreten war und der Exitus letalis nach 21 Tagen trotz gründlichster Therapie erfolgte. Durch eine Bluttransfusion von 435 ccm, die sehr gut vertragen wurde, wurde lediglich die Erythrocytenzahl von 270 000 auf 620 000 erhöht. Die Kranke fühlte sich dann längere Zeit sehr gut. Die bei der Aufnahme bestehende Apathie war gewichen. Sie nahm an den Geschehnissen der Umgebung lebhaften Anteil. Der Blutbefund besserte sich jedoch nicht mehr. Am 20. Tage begann sie dann zu halluzinieren, bekam Schreikämpfe und Delirien, und schließlich erfolgte im tiefsten Coma der Exitus. Bei der Sektion fand sich rotes Knochenmark neben hochgradiger Anaemie der Organe, Haemosiderosis der Leber und Tigerverfettung des Herzens. An dieser Stelle möchte ich auch auf den oben zuerst erwähnten Krankheitsfall hinweisen. Der Verlauf dieser beiden Krankheitsfälle zeigt deutlich, daß das haematopoetische System trotz gründlichster Therapie keine Regenerationszeichen darbietet, daß es also seine Funktion durch irgendeine Noxe eingebüßt haben muß.

Bei Ansprechen des Knochenmarks auf die Lebertherapie verläuft die Besserung des Blutbefundes folgendermaßen: Ungefähr 4—8 Tage nach Beginn der Lebertherapie erscheint im Blute eine reich-

liche Menge von vital granulierten Erythrocyten, den sogenannten Reticulocyten, und zwar erscheinen sie um so schneller und reichlicher, je größer die verabreichte Lebermenge ist. Nach Minot und Murphi bleibt in den nächsten 3—6 Tagen ein gewisser Anstieg dieser unreifen Zellen bestehen, bis ein Maximum erreicht ist. Dann tritt ein langsamer Abfall der Reticulocytenzahl ein, bis 2—3 Wochen nach Beginn der Lebertherapie nur noch wenige im Blute zu finden sind. Trotz der Verkleinerung der Reticulocytenzahl nimmt die Gesamtzahl der Erythrocyten dauernd zu. Diese Erscheinung ist zum Teil mit darauf zurückzuführen, daß die Resistenz der roten Blutkörperchen unter der Lebereinwirkung eine immer größere wird. Tempka und Braun prüften das Vorhandensein dieser Leberwirkung in vitro, indem sie sich dabei der Saponine als haemolytisches Agens bedienten. Dabei stellten sie zunächst an 24 Perniciosafällen fest, daß bei allen Kranken eine sehr stark herabgesetzte Resistenz der roten Blutkörperchen sowohl des peripheren Blutes als auch derjenigen mittels Sternalpunktion gewonnenen des Knochenmarks gegen Saponine bestand. Nebenher sei erwähnt, daß die Megalocyten eine größere Resistenz zeigten als die normal großen. Unter dem Einfluß der Lebertherapie nun änderte sich die Resistenz in zweierlei Hinsicht, und zwar insofern, als eine immer höhere Saponinkonzentration zur Erreichung der Haemolyse erforderlich war, und zweitens, daß die Resistenzbreite, d. h. die Zeit von dem Beginn der Einwirkung der Saponine bis zum Eintritt der Haemolyse, sich immer mehr vergrößerte, bis normale oder fast normale Werte erreicht waren. Dieses Verhalten stellten sie an sämtlichen nachgeprüften 24 Perniciosafällen mit Ausnahme eines einzigen von aplastischem Charakter fest. Die Versuche zeigen, daß durch die Lebertherapie die gesteigerte Haemolyse ganz oder wenigstens fast ganz verschwindet. Ebenso verschwinden aus dem Blutbilde allmählich die embryonalen Formen der Erythrocyten bis zu normalen Befunden. Der Färbeindex ist wieder kleiner als 1, und die Blutsenkung wird weitgehend gebessert. Auch die Zahl der Leukocyten und Thrombocyten hebt sich wieder. Die Lymphocytenzahl geht wieder in normale Grenzen zurück. Die übersegmentierten Neutrophilen machen normal segmentierten Platz. Der Blutbefund ist also, eine vollständige Remission natürlich vorausgesetzt, ein vollkommen normaler. Je höher die Remission ausfällt, um so mehr nähert sich der Blutbefund in allen seinen Teilen der Norm. Dieser Besserung des peripheren Blutes geht eine Wiederherstellung des Knochenmarkes parallel. Peabody konnte feststellen, daß die Hyperplasie des Tibiaknochenmarkes unter dem Einfluß der Leber zurückgeht, daß das Auftreten von unreifen Blutkörperchen

stark nachläßt, bis wieder normales Fettmark vorhanden ist, in welchem nur noch in schmalen Kapillaren Normoblasten und reife Erythrocyten sowie reife, gut segmentierte Leukocyten nachzuweisen sind.

Mit der erhöhten Resistenz der Erythrocyten und dem Nachlassen der Haemolyse geht ein Nachlassen der Urobilinogenausscheidung im Harn und eine Erniedrigung des Bilirubingehaltes des Blutes parallel. Ebenso kehrt der erhöhte Grundumsatz wieder in normale Bahnen zurück. Ohne Einfluß aber bleibt die Lebertherapie auf die Glossitis, die Achylia gastrica und vor allem auf die neurologischen Symptome. Die letzteren können sogar trotz Lebertherapie zunehmen und schließlich zur Todesursache werden, obschon eine gute Regeneration des Blutes erreicht worden ist. Pathologisch-anatomisch finden sich zu Beginn der Erkrankung bei der funikulären Myelitis, wie sie für p. A. charakteristisch ist, Degenerationsherde besonders in den Hintersträngen, Pyramidenseiten- und -vordersträngen und in den Kleinhirnseitensträngen. Die Degenerationsherde zeigen in ihrer Umgebung ein lymphocytäres Infiltrat. Diese Veränderungen können sich zurückbilden und somit Paraesthesien und Störungen der Koordination etc. verschwinden. Anders dagegen liegen die Verhältnisse im voll ausgebildeten Stadium der Myelose. Hier ist die Degeneration so weit vorgeschritten, daß auch die Achsencylinder geschwunden sind, und damit ist eine Regeneration und die Wiederherstellung der Funktion ausgeschlossen. Es liegen nun tatsächlich Mitteilungen über Besserungen der neurologischen Symptome vor. Auch in unserer Klinik wurde in einem Falle eine weitgehende Besserung festgestellt. Bei der Aufnahme fehlten bei dem Patienten der Patellar- und Achillessehnenreflex, außerdem waren Babinski, Oppenheim und Gordon positiv. An beiden Unterschenkeln bestanden Sensibilitätsstörungen, das Gefühl für spitz und stumpf war herabgesetzt, außerdem die Schmerzempfindung. Dabei fand sich folgender Blutbefund: Erythroc. 1,58 Mill., Hgb. 59%. Nach 3½monatiger Behandlung mit Hepatopson und Leberdiät wurde der Patient bei einer Erythrocytenzahl von 4,02 Mill. und einem Haemoglobingehalt von 90% entlassen. Die Sensibilitätsstörungen waren weitgehend gebessert, der Patellar- und Achillessehnenreflex positiv und der Babinski beiderseits nur noch schwach positiv. Es handelt sich in diesem Falle auch um den tabischen Typus der neurologischen Störungen, von dem Seyderhelm schon 1929 berichtete, daß er sich unter dem Einfluß der Lebertherapie eher bessern lasse als der spastische Typ. Es ist auch darüber berichtet worden, daß die Rückenmarkserkrankungen unter dem Einfluß der Lebertherapie weit

häufiger, fast bei allen mit Leber behandelten, aufgetreten sei als dies früher der Fall war. In unserer Klinik sind von den 42 mit Leber behandelten Kranken nur 45,2% mit neurologischen Störungen beobachtet worden. Von den 21 vor Einführung der Lebertherapie mit Arsen behandelten Kranken sind 42,8% befallen gewesen, also Zahlen, die nicht weit auseinander liegen.

Die Achylia gastrica bei der p. A. beruht gewöhnlich auf einer totalen Atrophie der Magenschleimhaut. Um so mehr muß man sich über Berichte wundern wie den von Seyderhelm und Opitz, wonach in einem Falle durch Hepatratbehandlung Wiederauftreten von freier Salzsäure im Magensaft beobachtet wurde. Auch Löwenherz und Gottheil berichten über einen Kranken, bei dem während der Leberremission Salzsäure im Magensaft auftrat. Hier ist aber die Untersuchung des Magensaftes zu Beginn der Behandlung unterlassen worden, so daß wohl mit aller Wahrscheinlichkeit damit zu rechnen ist, daß freie Salzsäure nie gefehlt hat. Daß letzteres nicht so ganz selten ist, beweisen die oben angeführten vier Fälle aus unserer Klinik.

Neben der Lebertherapie hat man in neuerer Zeit festgestellt, daß auch Extrakte aus der Magenschleimhaut eine ebenso gute Wirkung bei der Behandlung der p. A. zeigen. Diese Extrakte sind in Form von Pulver in den Handel gekommen. Die bekanntesten sind das Stomopson der Promontawerke, das Mukotrat der Nordmarkwerke und das Ventraemon der Degewop A. G.

Die Behandlung mit Magenextrakten geht aus von den Versuchen von Castle, der feststellte, daß Rindermuskelfleisch, das von einem normalen Magensaft verdaut war, eine bei p. A. wirksame Substanz enthielt. Muskelfleisch allein ist unwirksam. Ebenso unwirksam ist Muskelfleisch, das von dem Magensaft eines Perniciosakranken verdaut war. Sturgis, Isaacs sowie Sharp stellten Erfolge mit getrocknetem Schweinemagen fest. Dies ist in der Folgezeit vielfach bestätigt worden. Gutzeit und Herrmann ließen Hundemagensaft bei 37 Grad auf 250 g Muskelfleisch eine Stunde lang einwirken und gaben dieses Gemisch täglich 3 Kranken mit p. A., teils per os, teils durch Magenschlauch. Sie stellten fest, daß das Gemisch einen die p. A. günstig beeinflussenden Stoff enthielt und erzielten nach 4—12 Tagen Reticulocytenausschwemmung und danach Anstieg von Haemoglobin und Erythrocyten. Weder Handelspepsin noch Salzsäure haben dieselbe Wirkung wie normaler Magensaft, während die Wirkung bei Acidolpepsin festgestellt wurde. Weitere Versuche von Gutzeit und Herrmann zeigten, daß die wirksame Substanz hauptsächlich in der Magenschleimhaut, und zwar im Fundusteil vorhanden ist. Versuche

mit getrockneter Dünndarmwand hatten ein negatives Ergebnis. Die Herstellung des Magenpulvers geschieht so, daß frischer, ganzer Schweinemagen bei niedrig gehaltenen Temperaturen schnell getrocknet, das Fett durch Benzin entfernt, der Rest pulverisiert und durch ein Sieb getrieben wird. Es entsteht ein weißlich graues Pulver, von dem 30 g ungefähr 200 g frischem Gewebe entsprechen. Die veröffentlichten Erfolge haben wir durch Versuche in unserer Klinik bestätigt gefunden. Wir verwendeten zumeist das Stomopson. Die Magentherapie soll den Vorzug haben, daß sie sich bedeutend billiger stellt als die Lebertherapie. Bondarenko und Dulcin veröffentlichten vor kurzem eine Arbeit, in der sie über das Ergebnis der Verabfolgung von rohem Schweinemagen in Dosen von 200—300 g berichten. Sie haben festgestellt, daß bei Schweinemagendiät „im Sinne der Stimulation der bluterzeugenden Organe ein bei weitem stärker ausgeprägter Effekt in Erscheinung tritt" als bei Leberdiät. Ebenso soll die Remission der Zeit nach schneller eintreten, dabei aber denselben Charakter wie bei der Leberdiät tragen. Vor allen Dingen aber soll die Schweinemagendiät einen günstigen Einfluß auf das Nervensystem hervorrufen. — Auch mit dem normalen, menschlichen Magensaft hat man die gleichen Erfolge erzielt. Da nun die Achylia gastrica — vollständiges Fehlen von freier Salzsäure und Pepsin, bedingt durch Atrophie der Magenschleimhaut — ein fast konstantes Symptom der p. A. ist, sieht Gänßlen jetzt — eine versuchsweise Erklärung, wie er betont — in der p. A. eine Art chronischer Ernährungsstörung, die infolge keiner oder nur ungenügender Bildung und Resorption von die Blutbildung regulierenden Stoffen entsteht. Die Erkrankung des Magen-Darmtraktus sieht er dabei als eine konstitutionelle, vererbbare Anomalie an, wobei ein chronisch-atrophischer Katarrh mit Versiegen der Verdauungssäfte die Hauptrolle spielt.

Quellenangabe.

Bitterfeld, Deutsche med. Wochenschrift, 1927, Nr. 50: Die Behandlung der p. A. mit leberreicher Diät nach Minot u. Murphy.

Bondarenko u. Dulcin, Folia haematologica, 1932, 45: Die Bedeutung des Schweinemagens als Heilmittel bei der Behandlung von „Biermer's" Blutarmut.

Castle u. Locke, Jahreskongreß der amerikanischen Gesellschaft für klinische Forschung, Washington O.C. 30. IV. 1928.

Deutsch u. Wagenfeld, Archiv für klinische Medizin, 1931, 171: Zur Pathogenese der Anaemia perniciosa.

Filo, Folia haematologica, 1931, 44: Die Wirkung der Leberbehandlung auf die Bildung und Ausscheidung der Gallenfarbstoffe bei perniciöser Anaemie.

Gänßlen, Die Medizinische Welt, 1932, 47: Der derzeitige Stand unserer Kenntnis von der perniciösen Anaemie und ihrer Behandlung.

Gutzeit u. Herrmann, München. med. Wochenschrift, 1931, 7: Zur Wirkung von Magenstoffen auf die perniciöse Anaemie.

Krause, F., Klinische Wochenschrift, 1929, 2177: Ueber das Versagen der Lebertherapie bei den funiculären Erkrankungen der p. A.

Krause, P., Handbuch der Röntgentherapie, Leipzig, 1924, Band I und folgende.

P. Krause u. C. Garrè, Therapie innerer Krankheiten, Jena, 1927, Bd. II.

Löwenberg u. Gottheil, Deutsche med. Wochenschrift, 1928, 15: Leberdiät in 12 Fällen von perniciöser Anaemie.

Minot u. Murphy, Journ. of the ass., 1926, Seite 470.

Morawitz, Deutsches Archiv klinischer Medizin, 1928, 159: Zur Pathogenese der Anaemia perniciosa.

Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Leipzig, 1931, 5. Auflage.

Naegeli u. Gloor, Fol. haemat., 1930, 39: Ergebnisse einer Rundfrage über die Erfolge der Lebertherapie bei perniciös. Anaemie.

Seyderhelm, Deutsche med. Wochenschrift, 1929, Nr. 11: Möglichkeiten und Grenzen der Lebertherapie.

Seyderhelm, Opitz, Klinische Wochenschrift, 1928, Nr. 5: Ueber Leberextraktbehandlung der perniciösen Anaemie.

Sturgis u. Isaacs, J. amer. med. Assoc. 93, 747 (1929): Desiccated stommach in the treatment of pernicious anemia.

Schittenhelm, Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Berlin 1925.

Schulten, Münchener med. Wochenschrift, 1928, 15: Wo greift die Lebertherapie bei der perniciösen Anaemie an?

Tempka u. Braun, Fol. haemat., 1932, 45: Zur Frage der gesteigerten Haemolyse und der antihaemolytischen Leberwirkung im Verlaufe der pernic. Anaemie.

Lebenslauf.

Als Sohn des Brennereibesitzers Theodor Lepper und seiner Ehefrau Gertrud geb. Heiringhoff wurde ich, Ernst Lepper, am 5. Juli 1900 zu Werne a. d. Lippe geboren. Nach einem vierjährigen Volksschulbesuch in Werne absolvierte ich die Gymnasialzeit zunächst bis zur Obertertia einschließlich auf der Rektoratschule zu Werne, den Rest auf dem Gymnasium Petrinum zu Brilon. Im Juni 1918 wurde ich zum Heeresdienst eingezogen. Nach meiner Entlassung im Dezember 1918 besuchte ich einen Sonderkurs für Kriegsteilnehmer in Brilon, der im Herbst 1919 mit dem Bestehen der Reifeprüfung abschloß. Meine ersten vorklinischen Semester verbrachte ich in Münster. Anfang 1922 mußte ich das Studium infolge der Inflation unterbrechen. Mit dem Wintersemester 1926 nahm ich es in Münster wieder auf, wo ich Anfang 1928 das Physikum und am 28. Jan. 1931 das medizinische Staatsexamen bestand. Danach war ich zunächst 7 Monate als Medizinalpraktikant in der Lungenheilstätte „Niedersachsen" in Mölln (Lauenburg), dann 5 Monate in der medizinischen Universitätsklinik in Münster tätig. Am 15. April 1932 erhielt ich die Approbation als Arzt. Seitdem bin ich als Assistenzarzt auf der chirurgischen Abteilung des St. Rochus-Hospitals in Castrop-Rauxel.

An dieser Stelle erlaube ich mir, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geh. Rat Prof. Dr. P. Krause, für die Uebernahme des Referates und seine gegebenen Anregungen meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.